FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1968

N° 234

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Claude CLAVIER

né à Paris le 22 Septembre 1931

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne des Hôpitaux de la Circonscription de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1968

Effet ovarien de l'Acétate de Noréthistérone

Etude expérimentale et clinique

Président de Thèse :

Monsieur LEPAGE, *Professeur*

de physiologie et de pathologie obstétricale

à la Faculté de Médecine de Paris

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1968 N°.....

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Claude CLAVIER

né à Paris le 22 Septembre 1931

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne des Hôpitaux de la Circonscription de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1968

Effet ovarien de l'Acétate de Noréthistérone

Etude expérimentale et clinique

Président de Thèse :

Monsieur LEPAGE, *Professeur*

de physiologie et de pathologie obstétricale

à la Faculté de Médecine de Paris

Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

https://archive.org/details/IA41549932_0005

A ma Femme,

A mes Parents,

A ma Soeur,

A mes Beaux-Parents,

A ma Famille,

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur LEPAGE

Professeur de Physiologie et de Pathologie
Obstétricales à la Faculté de Médecine de Paris.

Il nous a accueilli avec une grande bienveillance
pendant notre Externat.

En remerciement de l'honneur qu'il nous a fait en
acceptant la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé ROBEY

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris

dont l'expérience et l'autorité bienveillante ont permis la réalisation de ce travail.

Nous tenons à lui exprimer notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur HERVE

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris.

En remerciement du concours qu'il a bien voulu nous apporter pour l'étude anatomo-clinique de ce travail.

A Monsieur le Docteur GOIRAN

dont les suggestions amicales ont été précieuses.

A Monsieur le Docteur SERGENT

En remerciement du très précieux concours qu'il a bien voulu nous apporter pour l'étude expérimentale de ce travail.

A Monsieur le Docteur BAUDRY

Chef du Service de Gynécologie - Obstétrique
du Centre Hospitalier de Corbeil-Essonnes.

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur BERTRAND

Chef du Service de Gynécologie - Obstétrique
à l'Hôpital de Saint-Cloud.

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

A NOS MAITRES EN EXTERNAT

Monsieur le Professeur J. HUGUIER
Monsieur le Professeur G. CERBONNET
Monsieur le Professeur F. P. MERKLEN
Monsieur le Professeur R. LESOBRE
Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE
Monsieur le Professeur A. BUGE
Monsieur le Professeur G. ALBOT
Monsieur le Professeur L. AUQUIER
Monsieur le Docteur L. FAULONG (In Memoriam)
Monsieur le Professeur F. LEPAGE
Monsieur le Professeur J. LEREBOULLET

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

P R O F E S S E U R S H O N O R A I R E S

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD(R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY (Melle J.), LEVY-SOLAL (E.) LIAN (C.), MARCHAN (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R?), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.),RENARD (G.) SENEQUE (J.), STROHL (A.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN	Georges BROUET
Ier ASSESSEUR	Daniel BARGETON
2ème "	Jean GOSSET

I - P R O F E S S E U R S

1°) CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
"	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
" "	POLONOVSKI (J.)
" "	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education Physique & aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
" "	DOGNON (A.)
" "	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
" "	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)

Parasitologie	N ...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
" "	KUSS (R.)
" "	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
" "	BRICAIRE (H.)
" "	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
"	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
"	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N ...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N ...

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	(DEJOURS (P.)
	(SCHERRER (J.)
Physique médicale	(KELLERSHOHN (L.)
	(GOUGEROT (L.)
	(ROUCAYROL (J.-Cl.)
	(TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2°) CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
" " (Boucicaut)	LENEGRE (J.)

Cliniques chirurgicales	(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	("	BAUMANN (J.)
	(Cochin	LEGER (L.)
	(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	(Salpêtrière	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique & traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
" " " (Foch)		PADOVANI (P.)
" " " (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile & orthopédique (Enfants Malades)		FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées & syphilitiques (Saint Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	(Bicêtre	DEPARIS (M.)
	(Broussais	MILLIEZ (P.)
	(Cochin	N ...
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	CONTE (M.)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M.)
	(Saint-Antoine	MERGER (R.
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G.)
" " (Cochin)		BREGEAT (P.)

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SZEZ (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
" " (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
" " (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
" " (Pitié)	RAMBERT (P.)
" " (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) <u>Professeurs à titre personnel</u>

Hématologie	(ANDRE (R.)
	(BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	(GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R.)
	(AZERAD (E.)
	(BOUR (H.)
	(CAROLI (J.)
	(DREYFUS (J.)
Médecine	(GROSSIORD (A.)
	(LAMBLING (A.)
	(LAUNAY (Cl.)
	(PAYET (M.)
	(PERRAULT (M.)
	(SIGUIER (F.)
	(WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	(POLONOVSKI (Cl.)
	(ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	(KREIS (B.)
	(MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	(CARTIER (P.) (GONNARD (P.) (NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	(COURSAGET (J.) (GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	(Melle DUMAITRE (P.)
Conservateurs	(Melle LAURENT (H.) (M. LENOIR (G.)
Bibliothécaires	(Mme CONTET (J.) (Mme FORGET (F.) (Melle DUROZOY (M.-F.) (Melle ROBERGE (D.) (Dr SCHILLER (J.)

EFFET OVARIEN DE L'ACETATE DE NORETHISTERONE

Etude expérimentale et clinique

I - INTRODUCTION

Les 19 Norstéroïdes - qualifiés à tort progestatifs puisqu'ils sont incapables de reproduire les principaux effets pharmacodynamiques de la progestérone - représentent actuellement un moyen très largement répandu pour limiter la fécondité chez la femme.

Cet effet stérilisant est valable sur le plan général comme le démontrent d'importantes statistiques établies depuis plusieurs années. C'est ainsi que chez des femmes soumises à un traitement cyclique, on a seulement observé :

- avec l'association noréthinodrel mestranol, 5 grossesses chez 265 femmes suivies pendant 1.857 cycles (Pincus, Rock et Garcia, 1958) ;

- avec la noréthistérone, 1 grossesse sur 570 femmes suivies pendant 7.194 cycles (Tyler, 1961) ;

- avec l'association noréthistérone mestranol, aucune grossesse chez 364 femmes suivies pendant 6.062 cycles (Rice-Wray, 1962), chez 210 femmes suivies pendant 6.232 cycles (Goldzieher, 1963) ;

- avec l'acétate de noréthistérone, aucune grossesse sur 16 femmes (Schokaert et Moulinazé, 1963) ;

- avec l'association noréthistérone éthinyl oestradiol, aucune grossesse chez 196 femmes (Mears, 1963) , 928 femmes (Rice-Wray, 1963) , 300 femmes (Peeters, 1963) ;

- avec le lynestrénol, aucune grossesse sur 33 femmes (Ferin, 1963) ;

- avec l'association diacétate d'éthinodiol mestranol, aucune grossesse sur 254 femmes totalisant 3.605 cycles (Andrew, 1965) , 195 femmes totalisant 4.502 cycles (Holmström, 1965).

Mais l'effet stérilisant n'est pas constant sur le plan individuel puisque certaines femmes ont néanmoins présenté des grossesses dans certaines des statistiques choisies pourtant parmi les plus favorables.

Pour notre part sur une centaine de femmes soumises à un traitement régulièrement observé pendant plusieurs cycles ou même plusieurs années, nous avons observé 5 cas de grossesse

- 2 cas avec norluten ;
- 1 cas avec lyndiol ;
- 2 cas avec anovlar.

Accuser en l'occurence une erreur de traitement serait un argument trop facile. Encore l'action des oestrogènes associés joue-t-elle sans doute un rôle important car la fréquence des conceptions s'élève immédiatement quand on diminue la proportion des oestrogènes du mélange. Eckstein observe par exemple que le pourcentage de grossesses atteint le chiffre élevé de 29% en utilisant le noréthynodrel en association avec une dose plus limitée de 0,036 mg de mestranol.

Or, l'étude du mécanisme de l'effet stérilisant des 19 Norstéroïdes n'est pas sans intérêt car il est bien évident que la vulgarisation de ces principes peut être singulièrement limitée pour des raisons morales ou confessionnelles s'ils agissent en déterminant des avortements extrêmement précoces ou même la non nidation d'ovocytes éventuellement fécondés par les spermatozoïdes.

On peut se demander si les Norstéroïdes agissent par inhibition de la maturation du follicule, transformation hypoplasique de l'endomètre ou modification des glaires cervicales rendues impropres à l'ascension des spermatozoïdes.

Il nous a donc paru intéressant d'étudier les effets directs de l'un des plus actifs de ces 19 Norstéroïdes - l'acétate de noréthistérone (acétate de 17 α éthinyl-19 nortestostérone) associé à l'éthinyl-oestradiol - sur l'état ovarien, afin de préciser si le blocage de la maturation folliculaire est constant ou non.

Nos recherches ont été poursuivies sur le plan expérimental et sur le plan anatomo-clinique :

- Sur le plan expérimental nous avons administré des 19 Norstéroïdes à des lapines vierges. Au lieu d'étudier comme ont fait la plupart des auteurs la diminution du pouvoir fécondant en mettant la femelle traitée en présence du mâle , nous avons au contraire recherché si l'ovaire présentait un état réfractaire le rendant impropre à répondre à l'effet stimulant de l'hormone chorionique de la femme enceinte. On a donc en pratique utilisé la réaction de ZONDEK-FRIEDMANN sur des lapines préalablement soumises à

l'administration d'acétate de noréthistérone pendant un temps et avec une posologie variables.

- Sur le plan anatomo-clinique nous avons administré un traitement régulier au cours de chaque cycle à un certain nombre de femmes et nous avons contrôlé par coelioscopie ou laparotomie l'état ovarien réel.

° °
°

II - MODES D'ACTION POSSIBLES

Au moment de la fécondation, on sait que les spermatozoïdes chez la femme pénètrent dans les glaires cervicales et ascensionnent dans l'utérus où ils rencontrent le liquide folliculaire, ainsi que l'ont démontré récemment certains travaux (Robey, Hervé et Sergent). Les spermatozoïdes arrivent ensuite au niveau de l'ovocyte qu'ils entourent en grand nombre alors qu'un seul pénètre à l'intérieur de l'ovocyte pour le féconder, puis l'ovocyte fécondé descend dans la cavité utérine où il se nide après effraction de la muqueuse.

Les 19 Norstéroïdes peuvent à priori provoquer la stérilité en apportant des perturbations à chacune de ces étapes.

MODIFICATIONS DES GLAIRES CERVICALES

Martinez - Manautou et coll. ont suivi 400 femmes qui ont reçu chaque jour 0,5 mg d'acétate de chlormadinone, soit de façon continue pendant 4 mois, soit du 5ème au 25ème jour du cycle pendant 9 cycles. Dans ce dernier cas les auteurs ont constaté par les signes indirects habituels qu'il y avait eu ovulation en dépit du traitement dans 78% des cas. Les critères utilisés limitent évidemment la précision de ce pourcentage. Mais le fait important est qu'on a observé dans ces conditions seulement 2 grossesses. Martinez en conclut que ce sont donc les modifications du mucus cervical ou de la muqueuse utérine qu'il faut incriminer.

Hammond a fait des recherches plus précises. Il soumet des femmes à un traitement régulier au cours du cycle en leur administrant chaque jour 1 mg de noréthindrone et 0,05 mg de mestranol et il recherche les spermatozoïdes dans les glaires après rapport au moment de la période présumée de la fécondation. Il constate que le mucus cervical s'est épaissi et que le nombre de spermatozoïdes mobiles diminuent dans des proportions considérables. Comme il faut qu'un grand nombre de spermatozoïdes entrent en contact avec l'ovocyte pour que l'un d'eux pénètre à l'intérieur et le féconde, il n'est pas douteux que cette réduction du nombre des spermatozoïdes dans les glaires doive intervenir.

Kamran - Moghissi, de même, ont noté qu'il existait chez des femmes recevant de l'acétate de noréthindrone, des modifications importantes du mucus cervical consistant en une inhibition nette de l'ascension et de la motilité des spermatozoïdes, une absence de cristallisation et une diminution de la filance de la glaire, ainsi qu'en des altérations cellulaires et en des modifications des protéines.

Pour notre part, ces constatations nous paraissent conformes à la réalité. La plupart des femmes que nous avons suivies présentaient en effet des glaires qui étaient modifiées dans leur aspect, leur abondance et leur consistance. Le plus souvent les glaires étaient peu abondantes et présentaient une augmentation de la viscosité. Mais il ne nous a pas été donné d'examiner un nombre suffisant de femmes après rapports et répondant à ces conditions pour établir une statistique valable.

MODIFICATIONS DE LA MUQUEUSE UTERINE

La plupart des auteurs sont d'accord sur le fait que l'administration des 19 Norstéroïdes dès le 5ème jour du cycle entraîne des modifications importantes de la muqueuse utérine qui la rend impropre à la nidation. Ces modifications en ce qui concerne le lyndiol ont été très complètement étudiées par de Brux, Ancla, Robey et Goiran, et ont été publiées dans la thèse de Goiran.

On rappellera seulement ici que dans la totalité des cas rapportés il a été noté d'emblée que la quantité de muqueuse ramenée a toujours été inférieure à la normale, évoquant ainsi une notion constante d'hypotrophie décelable ainsi macroscopiquement. L'étude de la muqueuse par microscopie optique et électronique envisagée à trois périodes successives, du 5ème au 9ème jour du cycle, du 10ème au 19ème jour du cycle et du 20ème au 26ème jour du cycle, montre que très vite la muqueuse perd son aspect proliératif et les mitoses disparaissent précocement. Puis vers le 21ème jour, on assiste à une raréfaction importante et à une diminution de la taille des tubes glandulaires qui sont bordés par un épithélium aplati. La charge en glycogène est discrète, le stroma est en général oedémateux, ailleurs dense, tout au moins en certains points ; il est peuplé de fibroblastes et plus tardivement d'éléments pré-déciduiformes. Il n'y a pas d'artérioles spiralées nettes. Cet aspect est en somme très voisin de celui décrit dans les mêmes circonstances par Ferin et Vokaer, selon lesquels cependant la réaction déciduiforme est plus importante.

Mais cet aspect n'est pas absolument constant sans qu'on en sache la raison ; chez certaines femmes on a trouvé que la muqueuse utérine était parfois moins atrophiée ou présentait même un aspect voisin de l'aspect folliculo-lutéïnique de la deuxième partie du cycle. C'est sans doute l'une des raisons qui expliquent que des grossesses puissent s'observer de temps à autre chez des femmes qui ont été néanmoins soumises de façon très régulière à l'administration de 19 Norstéroïdes dans un but stérilisant.

EFFETS SUR LA MATURATION FOLLICULAIRE

Cet effet a été étudié chez l'animal et chez la femme.

- Chez l'animal

Des recherches ont été poursuivies chez le sujet entier et chez le sujet hypophysectomisé dans des conditions expérimentales fort diverses qui rendent compte sans doute d'une partie des divergences observées. Mais on constate d'une façon générale que les 19 Norstéroïdes n'empêchent pas l'ovulation provoquée de s'effectuer.

- Chez l'animal entier

Kincl (1963) utilise l'hormone Gonadotrope Chorionique humaine HCG.

Il injecte à des lapines 0,05 mg de chlormadinone.

Il administre ensuite 15 unités de Gonadotrophine chorionique. L'ovulation a été obtenue dans tous les cas.

Rudel et Kincl (1966) utilisent également l'hormone chorionique humaine.

Des lapines adultes stimulées par l'hormone gonadotrope chorionique reçoivent de l'acétate de chlormadionone, 100 µg par voie buccale et par jour, pendant 3 jours. Il y a 100% d'ovulation.

Rudel et Kincl (1966) emploient aussi le sérum de jument gravide.

A des rates de 30 jours on injecte 15 UI de sérum de jument gravide. Le 31ème jour et le 32ème jour on injecte des stéroïdes par voie sous-cutanée (Progestérone - 19 norprogestérone - 19 norhydroxydione et noréthindrone) - 24 heures après on prélève les oviductes qui sont lavés et on récupère les oeufs. Aucun des 19 norstéroïdes ne prévient complètement l'ovulation.

- Chez l'animal hypophysectomisé

Krähenbühl et Desaulles (1964) constatent l'absence de blocage de l'ovulation provoquée.

A des rates prépubères hypophysectomisées on injecte successivement par voie sous cutanée de la FSH et de la LH de mouton et on administre divers stéroïdes - oestradiol, oestrone, progestérone et testostérone - Tantôt les stéroïdes ont été administrés par voie sous cutanée en même temps que les hormones gonadotropes, tantôt ils ont été administrés avant et pendant le traitement. L'ovulation n'a pu être inhibée dans un cas comme dans l'autre.

Rudel et Kincl (1966) aboutissent à des conclusions voisines.

Des rates, âgées de 30 jours, sont hypophysectomisées.
Le Ier, le 2ème jour suivant , elles reçoivent le stéroïde étudié (progestérone, 19 norprogestérone, acétate de chlormadinone) et le 2ème jour elles reçoivent également 10 Unités d'hormone gonadotrope chorionique.

Il y a ovulation dans 100% des cas.

Overbeek et de Visser (1964), par contre, rapportent des conclusions différentes.

Des rates reçoivent du lynoestrol ou bien une combinaison de lynoestrol et de mestranol. Puis elles sont hypophysectomisées par voie buccale, ensuite elles reçoivent de l'hormone gonadotrope chorionique. Il y a eu prévention de l'ovulation chez la plupart des sujets ; par contre chez les animaux témoins qui n'ont pas reçu de lynoestrol, l'ovulation survient chez toutes les rates sauf une.

- Chez la femme

Chez la femme de nombreux auteurs ont étudié l'influence des 19 norstéroïdes sur l'ovaire. Les uns ont procédé directement en vérifiant par laparotomie ou coelioscopie l'état ovarien réel. Les autres ont jugé indirectement de l'influence de ces principes en recherchant les variations d'élimination du pregnandiol urinaire.

Examen direct de l'ovaire

Rock et coll. (1957), après administration de noréthistérone (10 mg par jour), du 5ème au 25ème jour, ont vérifié l'absence de corps jaune par biopsie ovarienne.

Ferin (1958) a étudié certains ovaires après administration continue d'un progestatif isolé : norethandrolone (1958) puis lynestrénol (1963).

Il écrit : "L'absence de follicules mûrs et de corps jaunes récents est la règle. Les rares follicules cavitaires d'aspect normal ne dépassent pas le diamètre de trois millimètres. Les thèques internes des follicules cavitaires normaux on atrésiques, ne montrent pas les critères morphologiques d'une grande activité secrétoire. On observe souvent une hémorragie annulaire importante avec rupture secondaire intra-folliculaire éventuelle, au sein de ces thèques internes. Les follicules primaires et secondaires ont un aspect normal. Les images ovariennes sont comparables à celles obtenues après administration de Stilboestrol".

Ferin et Vanek (1958), après administration de méthyl-oestrénolone, du 5ème au 25ème jour, ont examiné les ovaires. Dans les coupes d'ovaires examinés, les follicules cavitaires montrent tous des phénomènes de dégénérescence au niveau de la couche granuleuse, à l'exception peut-être des follicules de petite taille. Les thèques internes sont très minces, réduites à 2 ou 3 assises de cellules petites

aplaties, se distinguant très mal des thèques externes. On a l'impression générale d'un organe en quiescence.

Matsumoto,Ito et Inoué (1960) sélectionnent 19 malades avec carcinome utérin ou myome utérin, appelées à ce titre à subir une laparotomie et auxquelles ont été administrés des 19 norstéroïdes tels que méthyloestrénolone, noréthistérone, noréthynodrel, noréthandrolone, acétate de noréthistérone, par voie buccale, du 3ème au 14ème jour du cycle. La laparotomie a été faite à un moment présumé correspondre à l'ovulation ou à la post-ovulation. Dans 11 cas l'ovulation a pu être inhibée - à l'examen histologique follicule atrétique ou non arrivé à maturation. Ces cas correspondent à ceux où le traitement avait été commencé jusqu'au 6ème jour du cycle. Dans tous les cas avec début du traitement à partir du 9ème jour du cycle, l'ovulation n'a pas été inhibée.

Garcia et Pincus (1963) étudient les ovaires après traitement à base de noréthynodrel associé au mestranol, du 5ème au 25ème jour. A l'occasion de coelioscopies ou d'interventions chirurgicales les ovaires sont blancs, lisses, sans aucun follicule. Parfois, surtout au début du traitement, on peut retrouver un gros follicule, mais non rompu. Après plusieurs années de traitement les ovaires sont petits, réduits à la moitié du volume normal. Les follicules les plus grands ne dépassent pas 2 à 3 mm. Il n'y a jamais de trace de corps jaune.

Etude de la réaction ovarienne par le dosage du pregnandiol

Pincus et coll. (1962), après administration de diacétate d'éthinodiol du 5ème au 25ème jour, constatent une élimination urinaire minime de pregnandiol ; toutefois la baisse du pregnandiol est moins importante et moins nette avec ce stéroïde seul qu'avec les associations.

Garcia et Pincus (1963),avec le noréthynodrel administré du 5ème au 25ème jour et associé au mestranol, observent une baisse considérable du taux du pregnandiol urinaire.

Bret (1964),en utilisant le diacétate d'éthinodiol seul (2,5 mg) du 5ème au 25ème jour, aboutit à des conclusions voisines.

Gueguen et Jayle (1965), dans un travail important, ont montré que la chlormadinone administrée seule du 5ème au 25ème jour, à la dose de 2 mg, 4 mg ou 10 mg, entrainait presque constamment une baisse du taux de l'élimination urinaire du pregnandiol et que la noréthistérone (10 mg par jour) provoquait également un effondrement significatif de ce métabolite.

Decourt et Mauvais-Jarvis (1965), après administration d'acétate de noréthistérone (4 mg) associé à l'éthinyl oestradiol (0,05 mg) du 5ème au 25ème jour, ont noté également une baisse considérable du taux du pregnandiol urinaire.

L'ensemble de ces dosages poursuivis chez la femme dégage la notion que le traitement par les 19 norstéroïdes entraîne la baisse du pregnandiol urinaire et donne ainsi indirectement à penser qu'ils exercent un effet freinateur sur l'ovaire.

Cet effet freinateur à priori peut s'exercer directement sur l'ovaire ou résulter d'une inhibition de la fonction gonadotrope hypophysaire.

Martin et Cuningham,en particulier, se sont livrés à des dosages en série de la FSH poursuivis pendant 4 mois chez 4 femmes castrées pour des cancers du sein métastatiques et recevant de la noréthindrone pendant plusieurs semaines. Au départ le taux de la FSH était élevé en raison de la castration et supérieur à 60 ou 80 US. Ils ont noté très rapidement au bout de 4 à 6 semaines une chute du taux de la FSH urinaire. Mais celle-ci ne descend pas au-dessous d'un certain seuil et le taux reste étale entre 5 et 10 US. Chez l'un des sujets même, il n'est jamais descendu au-dessous de 10 US.

o o

o

III - RECHERCHES CHEZ LA LAPINE

La plupart des auteurs ont étudié l'effet inhibiteur des 19 Norstéroïdes sur l'ovaire de l'animal soit en administrant ces principes à des femelles dont on observait ensuite la diminution du pouvoir fécondant soit en administrant ces principes à des sujets entiers ou hypophysectomisés qui recevaient des hormones gonadotrophiques provenant de différentes sources. Nous avons recherché si l'acétate de noréthistérone déterminait à la longue un état réfractaire de l'ovaire vis à vis de l'hormone chorionique humaine en nous adressant à la lapine et en utilisant des protocoles expérimentaux voisins de ceux de la réaction de Friedmann. En d'autres termes on a d'abord administré le principe étudié à la lapine ; on a procédé ensuite à une laparotomie de l'animal pour vérifier l'état des ovaires et au prélèvement d'un ovaire témoin. On a injecté l'hormone chorionique et on a pratiqué enfin une nouvelle laparotomie 48 heures plus tard afin de constater l'état de l'ovaire restant.Dans le cas où la réaction ovarienne était négative, on a procédé immédiatement à l'injection d'une nouvelle dose d'hormone chorionique égale à celle précédemment administrée pour déterminer la durée du blocage ovarien.

Protocoles

Matériel animal

50 lapines impubères de 1.500 à 2.000 g , isolées du mâle, ont été utilisées. Elles ont subi une laparotomie à la fin du traitement par le principe étudié pour vérifier l'état des ovaires et prélever l'un d'eux. Après injection d'hormone chorionique, les lapines ont été à nouveau laparotomisées pour constater l'état de l'ovaire restant.

Principes étudiés

L'acétate de noréthistérone a été administré chaque jour en injection sous-cutanée, seul ou en association avec de petites doses d'oestradiol.

Suivant les lots d'animaux, on a fait varier les doses et la durée d'administration. A titre comparatif, on a traité certains sujets par la progestérone seule ou associée à l'oestradiol, par la chlormadinone seule ou associée à l'oestrone ou à l'oestradiol.

Hormone chlorionique

On a utilisé de l'urine diluée de femme enceinte de 1 à 3 mois et on a étalonné les échantillons de façon précise sur des lapines vierges. On a procédé ensuite aux dilutions nécessaires pour pouvoir injecter des doses variables de 3, 5, 10 et 20 U.L. L'injection a été faite par voie intra-veineuse dans la veine marginale de l'oreille à la fin du

traitement de l'animal par le principe étudié. Dans les cas où l'effet de l'hormone chorionique s'est avéré nul , on a procédé à une seconde injection.

Résultats

Ils sont résumés dans les tableaux suivants, dans lesquels l'effet ovarien positif correspond à la présence d'un ou de plusieurs follicules hémorragiques et l'effet négatif à l'absence de réaction.

ACETATE DE NORETHISTERONE

Quantité totale	Durée d'administration	Hormone chorionique	Ovaire
24 mg à 32 mg	8 jours	10 U.L.	Effet positif, limite Effet négatif, blocage
20 mg à 40 mg	10 jours	10 U.L. 20 U.L.	Effet positif Effet négatif à 10 U.L. Effet positif à 20 U.L.
10 mg à 20 mg	20 jours	3 U.L. 3 U.L.	Effet positif Effet négatif, blocage

ACETATE DE NORETHISTERONE ET OESTROGENES

Quantité totale	Durée d'administration	Hormone chorionique	Ovaire
24 mg à 32 mg + 8 γ d'oestradiol	8 jours	10 U.L.	Effet positif Effet positif
20 mg à 40 mg + 250 γ d'éthynil-oestradiol	10 jours	10 U.L. 20 U.L.	Effet positif Effet positif
10 mg à 20 mg + 20 γ d'oestradiol	20 jours	3 U.L. 3 U.L.	Effet positif, limite Effet positif, limite

L'acétate de noréthistérone rend donc l'ovaire réfractaire à l'action de l'hormone chorionique.

- En 8 jours, en utilisant des doses relativement élevées, on obtient un blocage net, l'ovaire ne répondant pas à 10 U.L. d'hormone chorionique. L'effet inhibiteur ne dépasse pas 48 heures.

- En 10 jours, 40 mg bloquent l'effet de 10 U.L. d'hormone chorionique.

- En 20 jours, 10 mg sont sans effet alors que 20 mg bloquent l'action de 3 U.L. d'hormone chorionique. A partir d'une durée seuil , la dose importe plus que la durée d'action puisqu'une dose de 40 mg en 10 jours neutralise 10 U.L. d'hormone chorionique alors qu'en 20 jours elle neutralise seulement 3 U.L. d'hormone chorionique.

En cas d'association de l'acétate de noréthistérone avec les oestrogènes, l'effet ovarien varie suivant les circonstances; mais il est moins net qu'avec le principe pur , contrairement à ce qu'on va observer avec la chlormadinone.

PROGESTERONE

Quantité totale	Durée d'administration	Hormone chorionique	Ovaire
40 mg	20 jours	3 U.L.	Positif

PROGESTERONE ET OESTRADIOL

Quantité totale	Durée d'administration	Hormone chorionique	Ovaire
40 mg + 20 γ d'oestradiol	20 jours	3. U.L.	Positif

La progestérone n'entraîne aucun blocage.

L'association oestrogène-progestérone ne bloque pas non plus.

Pour les deux séries d'animaux l'examen histologique a montré un test de Clauberg positif et une inhibition ovarienne douteuse.

CHLORMADINONE

Quantité totale	Durée d'administration	Hormone chorionique	Ovaire
2,4,6 mg	8 jours	5 & 10 U.L.	Effet positif
1,2,3 mg	10 jours	10 U.L.	Effet positif
4 mg	20 jours	10 U.L.	Effet limite douteux
5 mg	20 jours	5 U.L.	Effet négatif blocage

CHLORMADINONE ET OESTRADIOL OU OESTRONE

Quantité totale	Durée d'administration	Hormone chorionique	Ovaire
2, 4, 6 mg + 8 γ d'oestradiol	8 jours	5 & 10 U.L.	Effet positif
1, 2, 3 mg + 10 γ d'oestradiol	10 jours	10 U.L.	Effet positif
4 mg + 30 γ d'oestrone	20 jours	10 U.L.	Effet négatif blocage
5 mg + 20 γ d'oestradiol	20 jours	5 U.L.	Effet négatif blocage

La Chlormadinone seule provoque plus ou moins complètement et plus ou moins facilement le blocage de l'ovaire de lapine vis à vis de l'hormone chorionique en fonction de la dose utilisée et de la durée d'administration. L'association aux oestrogènes permet d'obtenir un blocage renforcé en ce sens que la dose de chlormadinone nécessaire au blocage ovarien est inférieure dans ce cas.

Conclusions

L'acétate de noréthistérone entraîne un état réfractaire de l'ovaire très net puisqu'on arrive à inhiber l'action de 10 U.L. d'hormone chorionique. Cet effet est fonction de la dose utilisée plus que de la durée d'administration à partir d'une durée minimum d'administration. L'association avec l'oestradiol ne renforce pas cet effet.

A titre comparatif, la progestérone seule ou associée à l'oestradiol ne modifie pas la réceptivité de l'ovaire à l'hormone chorionique aux doses qui ont été utilisées. La chlormadinone entraîne comme l'acétate de noréthistérone un état réfractaire de l'ovaire. L'association avec l'oestradiol ou l'oestrone renforce cet effet. Dans tous les cas et dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés , l'état réfractaire de l'ovaire s'est avéré très transitoire.

o o
o

IV - RECHERCHES CHEZ LA FEMME

11 sujets ont été étudiés - 10 d'entre eux ont reçu pendant un ou plusieurs cycles, du 5ème au 25ème jour, chaque jour, un comprimé associant 4 mg d'acétate de noréthistérone et 50 γ d'éthinyl-oestradiol ; 1 a été soumis depuis 3 ans à un traitement anticonceptionnel par l'Enovid.

9 de ces femmes ont subi une coelioscopie dans les jours suivant la date à laquelle l'ovulation aurait dû se produire d'après leur cycle ; 2 ont été opérées dans les mêmes conditions pour des lésions gynécologiques variables. En outre on a procédé à un examen histologique de l'ovaire après biopsie ovarienne dans 8 cas et à un examen histologique de l'endomètre après biopsie dans la plupart des cas.

Dans 8 cas sur 11, il n'y avait aucun signe d'activité ovarienne récente (Observations 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Dans 1 cas, on a trouvé un corps jaune récent avec présence de sang dans le péritoine (Observation 9).

Dans 1 cas, on a trouvé un corps jaune sans hémopéritoine (Observation 10).

Dans 1 cas (Enovid), on a trouvé un follicule en voie de lutéïnisation (Observation 11).

OBSERVATION N° 1

Madame CAI . . ., 26 ans, 1 grossesse avec découverte lors du premier examen prénatal d'une malformation hyménéale et vaginale complète, ayant nécessité une opération césarienne, 1 enfant vivant.

- Institution d'un traitement à base d'acétate de noréthistérone 4 mg et d'éthinyl-oestradiol 0,050 mg par voie orale et par jour, du 5ème au 25ème jour du cycle, à partir de janvier 1967.
- Hospitalisation en février 1967 pour cure de malformation hyménéale et malformation vaginale, explorées au cours de l'opération césarienne.
- Intervention (débridement de l'atrésie vaginale par voie basse) et coelioscopie le 20/2/67 (DDR 1/2/67) soit au 20ème jour du cycle et au 15ème jour sous anovlar. Ovaires normaux : pas de follicules en évolution, pas de corps jaune récent, ovaires paraissant au repos.

Biopsie ovarienne : Le fragment ovarien (droit) est constitué par un stroma assez cellulaire mais remanié par des travées fibreuses. Le prélèvement contient une petite cicatrice folliculaire et quelques follicules primordiaux atrétiques. La présentation ne contient aucun organite en évolution.

Biopsie d'endomètre : L'endomètre contient des tubes glandulaires arrondis et allongés, un peu contournés mais sans épines conjonctives bien différenciées. Les tubes sont bordés par un épithélium cylindro-cubique à noyaux relativement volumineux mais quiescents. Le stroma cytogène est peuplé d'éléments arrondis et ovalaires. Il est assez dense. Il est traversé par des capillaires modérément congestifs. C'est l'image d'un endomètre sub-atrophique quiescent.

o o

o

OBSERVATION N° II

Madame CER . . ., 35 ans, suivie pour stérilité primaire.

- Administration de 4 mg d'acétate de noréthistérone et de 0,050 mg d'éthinyl-oestradiol par voie orale et par jour à partir du 18/2/67 (DDR 13/2/67).
- Coelioscopie le 1/3/67, au 17ème jour du cycle et au 11ème jour du traitement.

Utérus porteur d'un petit myome antérieur pédiculé. Trompes fines paraissant normales. Ovaire gauche normal. Ovaire droit : il semble nettement exister un follicule non rompu . La biopsie portera à ce niveau.

Biopsie ovarienne : la large biopsie d'ovaire examinée montre un stroma cortical d'épaisseur normale contenant quelques follicules primordiaux tous quiescents. Plus profondément on rencontre un follicule à un stade plus avancé de son développement. Il montre en effet un antre assez grand mais des cellules granuleuses pour la plupart pycnotiques et une thèque extrêmement grêle et mince. A côté on rencontre une cicatrice de follicule atrétique.

La biopsie d'endomètre soumise à l'examen est très peu épaisse. Elle appartient surtout à la zone de régénération. On y rencontre des tubes glandulaires assez petits, peu nombreux, bordés par un épithélium d'apparence pluristratifié mais sans figures de mitose dans un stroma essentiellement fibroblastique.
La zone fonctionnelle est réduite à quelques lambeaux dont le stroma présente un peu d'oedème.

° °

°

OBSERVATION N° III

Madame CRE . . ., 39 ans, suivie pour stérilité primaire.

- Une biopsie d'endomètre est faite le 20/12/66 avant traitement avec norstéroïdes et en dehors de tout traitement hormonal.
  La biopsie a ramené des fragments d'endomètre contenant des glandes réparties de façon inégale.

  . les tubes glandulaires sont soit assez volumineux à contours sinueux, soit dentelés par des épines conjonctives différenciées.

  . l'épithélium de bordure de ces tubes est cylindrique, haut, sans figures de mitose , ou est le siège de vacuoles secrétoires apicales.

  . les cellules du stroma sont bien différenciées et montrent quelques images de mitose . Elles sont dissociées par de l'oedème et des suffusions hémorragiques.

  . les artérioles ne paraissent pas très différenciées.

  C'est l'aspect d'un endomètre présentant des signes de déséquilibre hormonal avec action progestéronique insuffisante.
  Pas de signes d'inflammation spécifique.

- Institution fin décembre 1966 d'un traitement à base d'acétate de noréthistérone 4 mg et d'éthinyl oestradiol 0,050 mg par voie orale et par jour du 5ème au 25ème jour du cycle pour 2 mois.

- Le 4/2/67 coelioscopie (DDR 18/1/67) soit au 18ème jour du cycle, soit au 13ème jour du traitement.
  Utérus normal, trompes normales, péritoine pelvien normal.
  Ovaire gauche de volume normal ou légèrement supérieur à la normale, pas de follicule évolutif, pas de cicatrice de corps jaune récent ou ancien. Ovaire droit petit, pas de follicule visible ni de cicatrice de corps jaune récent ou ancien.

Biopsie ovarienne : Le fragment d'ovaire examiné (ovaire gauche) est limité par une corticale qui est le siège d'une fibrose diffuse modérée et qui englobe quelques follicules primordiaux. La profondeur du prélèvement contient une cicatrice hyaline qui représente vraisemblablement un corps jaune ancien, mais le fragment ne contenait ni follicule mature, ni corps jaune récent.

Biopsie d'endomètre : La préparation contient quelques franges de muqueuse endocervicale polypoïde et des fragments d'endomètre. Ceux-ci sont dilacérés. Les tubes glandulaires sont plutôt petits, arrondis ou allongés. Ils sont bordés par un épithélium cylindro-cubique à noyaux assez volumineux mais quiescents. Le stroma cytogène est peuplé de cellules ovalaires et arrondies, sans image de métaplasie déciduale. Il est dissocié par des raptus hémorragiques. Les artérioles ne sont pas différenciées. La muqueuse enfin paraît hypotrophique.

° °
°

OBSERVATION N° IV

Madame FEK . . ., 35 ans , 9 grossesses, 6 enfants vivants.

- Institution d'un traitement en juin 1966 à base de lyndiol, pendant 2 cycles, puis à base d'acétate de noréthistérone 4 mg et éthinyl oestradiol 0,050 mg , par voie orale et par jour, du 5ème au 25ème jour du cycle, en août 1966, pendant 3 cycles.
- Coelioscopie le 29/10/66 (DDR 6/10/66) soit au 23ème jour du cycle et au 19ème jour du traitement.

  Coelioscopie assez difficile, en raison de l'épaisseur de la paroi. Utérus un peu gros mais sans myome évident. Ovaire de volume normal - aucune trace d'ovulation ni de corps jaune. Trompes normales.

  Conclusion : Ovaire quiescent sans trace de follicules ou d'ébauche de corps jaune.

  Biopsie d'endomètre : Les fragments examinés renferment des tubes glandulaires droits, assez espacés, tapissés par un épithélium cylindrique bas, unistratifié, sans figures de mitose. Le chorion cytogène, oedémateux, est très dissocié par des raptus hémorragiques. Il est traversé par des lacunes vasculaires aux parois hyalinisées.

  Conclusion : Aspect d'endomètre soumis à un traitement progestagène déjà prolongé, sans décidualisation du chorion. La muqueuse paraît en outre quelque peu hyperplasique. Pas d'endométrite.

° °
°

OBSERVATION N° V

Madame GOS . . ., 30 ans, 3 grossesses, 2 enfants vivants.

- Institution d'un traitement à base d'acétate de noréthistérone 4 mg et éthinyl oestradiol 0,050 mg, par voie orale et par jour, du 5ème au 25ème jour du cycle.

- Le 27/2/67 coelioscopie, soit au 14ème jour du cycle, soit au 10ème jour du traitement médicamenteux. Utérus de volume normal en position intermédiaire. Trompes droite et gauche normales. Ovaire gauche : blanc, lisse, sans follicule visible. Ovaire droit : petite élévation évoquant un follicule sous cortical - biopsie portant sur cette zone. A noter l'annexe gauche en position haute, fixée par le ligament lombo-ovarien. Pas d'endométriose visible.

  Biopsie ovarienne : L'ovaire montre une albuginée d'épaisseur normale. Dans le stroma cortical on rencontre des follicules en voie d'atrésie ou atrétiques et des follicules primordiaux non stimulés. On note la hyalinisation importante des parois des vaisseaux du hile.

  Biopsie d'endomètre : L'endomètre examiné est allongé mais peu épais - son stroma est dense, peuplé de fibroblastes et de cellules réticulaires. Il contient quelques tubes glandulaires dont l'épithélium montre des noyaux quiescents et sans sécrétion apicale. C'est l'aspect d'un endomètre qui a peut-être été abrasé récemment mais qui ne subit pour l'instant aucune stimulation hormonale.

:o o

o

OBSERVATION N° VI

Madame GUI . . . , 23 ans, sans enfant, 1 grossesse interrompue à 3 mois 1/2.

- Institution d'un traitement à base d'acétate de noréthistérone 4 mg et éthinyl oestradiol 0,050 mg par voie orale et par jour, du 5ème au 25ème jour du cycle, fin octobre 1966 pour 2 mois.
- Coelioscopie le 20/12/66 au 10ème jour du traitement. Ovaires au repos - trompes normales - pas de follicules visibles, ni sur l'un ni sur l'autre ovaire. Pas de cicatrices d'ovulation récente - pas de marques d'endométriose. Biopsie ovarienne prélevant un fragment de corps jaune ancien sur l'ovaire droit.

  Biopsie ovarienne : La biopsie ovarienne montre un stroma riche en follicules primordiaux, contient plusieurs cicatrices de corps jaune, un corps jaune relativement récent, un follicule atrétique hyalinisé, un follicule en croissance avec un petit antre. C'est l'aspect d'un ovaire ne présentant pas d'organite fonctionnel.

  Biopsie d'endomètre : L'endomètre est peu épais, caractérisé par des tubes glandulaires relativement peu nombreux, bordés par un épithélium à noyau chromatique, retraité situé au pôle basal des cellules. Les mitoses sont rares. Certains tubes contiennent dans leur lumière une petite sécrétion. Le stroma cytogène est dense. Les artérioles spiralées sont peu nombreuses. C'est l'aspect d'un endomètre qui subit l'action des progestatifs.

° °
°

OBSERVATION N° VII

Madame LEP . . ., 26 ans, 2 grossesses, 1 enfant vivant.

- 2 mois après le 2ème accouchement apparition de métrorragies abondantes, douloureuses.
- En mars 1964 intervention chirurgicale (ovariectomie). L'intervention n'a amené aucune amélioration, persistance des métrorragies et des douleurs qui deviennent permanentes, augmentant au moment des règles.
- Institution d'un traitement à base d'acétate de noréthistérone 4 mg et éthinyl oestradiol 0,050 mg par voie orale et par jour, du 5ème au 25ème jour du cycle.
- Coelioscopie le 3/3/67 (DDR 17/2/67) soit au 15ème jour du cycle et au 13ème jour du traitement médicamenteux. Ovaire droit restant : follicule visible ne paraissant pas en évolution, à la face inférieure de l'ovaire 2 formations bleutées évoquant l'endométriose. Trompe droite normale. Douglas normal - pas de foyer d'endométriose péritonéale. Annexe gauche absente - une adhérence épiploïque va jusqu'au moignon de cicatrice de la corne utérine gauche.

  Biopsie ovarienne droite : Sur la biopsie d'ovaire droit, on constate un oedème interstitiel et une congestion capillaire. Le stroma contient des follicules primordiaux, plusieurs follicules atrétiques et un follicule ayant atteint un certain volume mais dont l'évolution a été arrêtée. On voit en outre une cicatrice de corps jaune.

  Biopsie d'endomètre : La biopsie endométriale ne comporte que du mucus et des lambeaux de glandes sans stroma.

° °

°

OBSERVATION N° VIII

Madame PAM . . ., 32 ans, suivie à la consultation de gynécologie pour avortements spontanés à répétition liés, semble-t-il, à une malformation utérine découverte à l'hystérosalpingographie.

- Institution d'un traitement à base d'acétate de noréthistérone 4 mg et éthinyl oestradiol 0,050 mg, par voie orale et par jour, du 5ème au 25ème jour du cycle.

- Le 30/1/67 coelioscopie (DDR 14/1/67) soit au 17ème jour du cycle et après 10 jours de traitement.
  Ovaire droit blanc, bilobé, aspect ficelé : pas d'ovulation, pas de follicule en évolution, pas de cicatrices de corps jaune.
  Ovaire gauche normal, un follicule sans albuginée mais immature, pas de cicatrices de corps jaune, récent ou ancien. Trompes normales. Utérus étalé, pas d'aspect de duplicité extérieure, un petit myome sur la face antéro-gauche.
  La biopsie porte sur les deux ovaires.

  Biopsie ovarienne : L'un des ovaires montre une albuginée avec un follicule bordé de cellules granuleuses relativement trophique. L'autre montre un aspect pratiquement identique. Ceci explique la bonne trophicité de l'endomètre.

  Biopsie d'endomètre : Les fragments d'endomètre examinés montrent une muqueuse relativement trophique. Les tubes glandulaires relativement nombreux sont de petite taille, réguliers, bordés par un épithélium à noyau basal, sans figure de mitose, avec une secrétion dans la lumière de certains. Le stroma est cellulaire mais avec des plages d'oedème et des suffusions hémorragiques ; il contient des artérioles spiralées de mauvaise qualité mais différenciées. C'est l'aspect d'un endomètre sous progestatif de synthèse mais qui ici témoigne d'une trophicité meilleure que celle rencontrée d'habitude.

° °

°

OBSERVATION N° IX

Madame CHE . . ., 22 ans, 4 grossesses, 3 enfants vivants.

Institution en novembre 1966 d'un traitement à base d'acétate de noréthistérone 4 mg et éthinyl oestradiol 0,050 mg par voie orale et par jour du 5ème au 25ème jour du cycle, pendant 3 mois.

- Le 11/2/67 coelioscopie (DDR 21/1/67) soit au 22ème jour du cycle, soit au 18ème jour du traitement.

  Existence d'un corps jaune récent (3-4 jours) avec lacis vasculaire superficiel au niveau de l'ovaire gauche et d'une sécrétion intrapéritonéale (oestrus récent). Impossibilité de pratiquer une biopsie ovarienne.

  La biopsie d'endomètre : Cet endomètre contient des tubes glandulaires allongés et un peu contournés, dépourvus d'épines conjonctives. Les tubes sont assez nombreux, ils sont bordés par un épithélium cylindrique, unistratifié, haut, comportant des vacuoles claires de petites tailles disposées dans les zones sous nucléaires. Les figures de mitose sont absentes. Le stroma cytogène est peuplé de cellules ovalaires dans une trame légère. Il est dissocié par l'oedème et par la congestion et ne contient pas d'artérioles spiralées bien différenciées. C'est l'image d'un endomètre qui subit une stimulation oestrogénique paraissant déjà prolongée sinon très importante. Il existe des signes discrets et débutants d'action lutéale. Pas d'endométrite.

° °
°

OBSERVATION N° X

Madame BET . . ., 20 ans, adressée le 28/1/67 par le Service de Cardiologie en vue d'une stérilisation tubaire.

- Malade présentant une insuffisance mitrale majeure connue depuis l'âge de 14 ans avec actuellement gros coeur, arythmie complète par fibrillation auriculaire et oedème pulmonaire subaigu.
- 2 grossesses, 2 enfants vivants, aggravation nette de l'état cardiaque au décours de la 2ème gestation. Institution d'un traitement contraceptif dès le mois de juillet 1966, après le 2ème accouchement, une 3ème gestation ne pouvant être envisagée, avec 4 mg d'acétate de noréthistérone et 0,050 mg d'éthinyl oestradiol par voie orale et par jour, du 5ème au 25ème jour du cycle, associé au régime désodé strict.
- Le 8/2/67 stérilisation par ligature - résection des trompes (DDR 21/1/67) soit au 18ème jour du cycle, soit au 12ème jour du traitement (chez cette malade soumise à ce traitement depuis sept mois) avec prélèvement de fragment d'ovaire droit et gauche.

  Biopsie ovarienne : Le fragment d'ovaire gauche renferme de nombreux follicules primordiaux, quelques follicules en maturation avec légère lutéïnisation de la thèque, des follicules dilatés, des follicules atrétiques et une cicatrice de corps jaune. Au niveau de l'ovaire droit, on trouve des follicules primordiaux et atrétiques et l'on note la présence d'un follicule avec lutéïnisation nette. Cet ovaire contient également une cicatrice de corps jaune.

° °
°

OBSERVATION N° XI

Madame BRE . . ., 37 ans, 3 enfants, suit depuis 3 ans aux USA un traitement continu par l'énovid.

- Le 23/1/67 (DDR 3/1/67) intervention pour un fibrome gros comme une pomme. A la laparotomie outre le fibrome, on découvre deux gros ovaires et on fait une myomectomie ainsi qu'une résection corticale des deux ovaires.

  L'ovaire droit est porteur d'un corps jaune récent.

° °
°

C O N C L U S I O N S

I - L'effet sur l'ovaire de l'acétate de noréthistérone administré en association avec l'éthinyl-oestradiol a été étudié au point de vue expérimental chez la lapine et au point de vue anatomo-clinique chez la femme.

2 - Chez la lapine il a été recherché dans quelle mesure ce principe déterminait un état réfractaire de l'ovaire vis à vis de l'hormone chorionique humaine suivant des protocoles expérimentaux voisins de celui de la réaction de Friedmann.

L'acétate de noréthistérone exerce une action inhibitrice indiscutable puisqu'on arrive à inhiber l'action de 10 U.L. d'hormone chorionique. Cette action est transitoire et n'est pas renforcée par l'association avec l'oestradiol. Elle a été comparée à celle de la progestérone et de la chlormadinone. Mais les doses d'acétate de noréthistérone nécessaires pour obtenir cet effet sont relativement importantes.

3 - Chez la femme, il a été procédé à des coelioscopies ou des laparotomies suivies d'examens histologiques chez des femmes ayant reçu le principe étudié du 5ème au 25ème jour du cycle pendant un nombre de cycles variables. Dans 8 cas sur 10, il n'y a eu aucun signe d'activité ovarienne récente. Dans 2 cas par contre, un corps jaune a été constaté. Il apparaît donc que l'action anti-ovulatoire ne peut être considérée comme constante aux doses usuelles.

B I B L I O G R A P H I E

ANCIA M., SIMON P., DE BRUX J. et ROBEY M.

Modifications endométriales après administration prolongée de Lynestrénol.

Gyn. et Obst. 1965, 64, 231.

ANDREWS M.C., ANDREWS W.C. et LE HEW W.L.

A comparative study of sequential and simultaneous oestrogen-progestogen cyclic medication.

Am. J. Obst. Gyn. 1966, 96, 48.

ANDREWS W.C. et ANDREWS M.C.

Reduction of side effects from ovulation suppression by the use of newer progestin combinations.

Fertil. Steril. 1964, 15, 75.

BRET A.J. et ABEILLE J.P.

Quelques essais cliniques d'un nouveau progestatif de synthèse : le 8080 CB.

Revue Française de Gynéc. et d'Obst., Année LIX, N° 12, décembre 1964, 805.

ECKSTEIN P. et al.

Brit. Med. J. 1961, 2, 1172.

FERIN J.

Artificial induction of hypooestrogenic amenorrhea with methyloestrenolone or with Lynestrenol.

Acta Endocr. 1962, 39, 47.

FERIN J.

Les progestatifs de synthèse comme inhibiteurs de l'ovulation.

In La Contraception, 1963, Masson et Cie éd., Paris, 117.

FERIN J.

Hypooestrogenic amenorrhea and sterility induced by Lynestrenol.

Int. Journ. of Fertility. IX, I, Janv. 64.

FERIN J. et VANEK R.

Effets de la méthyloestrénolone sur la stéroïdogénèse de la femme non enceinte.

Annales d'Endoc. 1958, 3, 19.

GARCIA C.R., PINCUS G. et ROCK J.

Amer. J. Obstetr. Gynec. 1958, 75, 82.

GARCIA C.R. et PINCUS G.

Clinical considerations of oral hormonal control of human fertility.

Clin. Obstetr. Gynec. 1964, 7, 844.

GOIRAN J.P.

Effets du Lynestrénol sur la muqueuse utérine. Etude au microscope optique et électronique.

Thèse (Paris) 1965.

GOLDZIEHER J.W. et al.

Amer. J. Obstet. Gynec. 1964, 90, 404.

GUEGEN J.

Le "test d'induction-inhibition de l'ovulation". Son application à l'étude de l'éthinyl-oestradiol, de la chlormadinone et de la noréthindrone.

Gyn. Obst. 1965, 64, 627.

GUEGUEN J. et JAYLE M.F.

Etude comparative de l'élimination des stéroïdes urinaires après administration de chlormadinone, d'éthinyl-oestradiol, de méthyl-éther d'éthinyl-oestradiol ou de noréthindrone.
Essai d'explication du mode d'action de ces différents corps (étude de 82 sujets).

Gyn. Obst., 1965, 64, 467.

HAMMOND D.O.

Personal Communication, 1965 (résumé).

In Acta Endocrinologica, 1966, Supplem. 105, 32.

HOLMSTROM E.G.

The long-term use of Ovulen for contraception.

Metabolism suppl. Mars 1965, 14, 444.

KAMRAN S. et MOGHISSI M.D.

Cyclic changes of cervical mucus in normal and progestin treated women.

Fertil. Steril. 1966, 17, 563.

KINCL F.A.

Notiz über den Mechanismus der Anti-Ovulation mit 6-Chloro Δ 6-17 α -Acetoxyprogesteron in Kaninchen.

Endokrinologie Bd. 44 Heft 1/2, 1963, 67.

KRÄHENBÜHL C. et DESAULLES P.A.

The action of sex hormones on gonadotrophin-induced ovulation in hypophysectomized prepuberal rats.

Acta Endocr. 1964, 47, 457.

LAUWERYNS J. et FERIN J.

Int. J. Fertility, 1964, 9, 35.

MARTIN L. et CUNINGHAM K.

Suppression of pituitary gonadotropins by 17 - ethynyl - 19-nortestosterone in patients with metastatic carcinoma of the breast.

J. Clin. Endocr. 1960, 20, 529.

MARTINEZ - MANAUTOU J. et al.

Low doses of progestogen as an approach to fertility control.

Fertil. Steril. 1966, 17, 49.

MARTINEZ - MANAUTOU J. et al.

Continuous progestogen contraception : a dose relationship study with chlormadinone acetate.

Fertil. Steril. 1967, 18, 57.

MATSUMOTO S., ITO T. et INOUE S.

Untersuchungen der ovulationshemmenden Wirkung von 19-Norsteroïden an laparotomierten Patientinnen.

Geburtshilfe und Frauenheilkunde , März 1960, 250.

MAUVAIS-JARVIS P. et DECOURT J.

L'inhibition ovarienne thérapeutique par les progestatifs de synthèse.

Semaine des Hôpitaux, 1964, 49, 2659.

MEARS E.

Extrait d'une communication personnelle : 2ème Congrès Européen Sté Internat. Fertil. Bruxelles. 1963.

MEARS E.

Brit. Med. J. 1963, 1, 1318.

OVERBEEK G.A. et de VISSER J.

Differents modes of action of two antiovulatory compounds.

Acta Endocr. 1964, Supplem. 90, 179.

PEETERS F. et al.

Inhibition de l'ovulation par gestagènes.

Scalpel (Brux.), 1961, 114, 1111.

PEETERS F. et al.

2ème Congrès Européen Sté Internat. Fertil. Bruxelles, 1963.

PEETERS F. et al.

Int. J. Fertilit. 1964, 9, III.

PINCUS G.

Fertility control with oral medication.

Studies on fertility, 1958, 10, 3.

PINCUS G.

Academic Press, New York, 1965.

PINCUS G.

Control of conception by hormonal steroïds.

Science. 1966, 153, 493.

PINCUS G. et al.

Amer. J. Obstet. Gynec. 1958, 75, 1333.

PINCUS G. et al.

Effects of certain 19-norsteroids upon reproductive processes.

Ann. N.Y. Acad. Sc. 1958, 71, 677.

PINCUS G. et al.

Science, 1962, 138, 439.

RICE-WRAY E.

Séminaire Internat. Physiol.

Reproduct. Bombay, février 1963.

RICE-WRAY E., GOLDZIEHER J.W. et ARANDA-ROSELL A.

Oral Progestins in Fertility Control. A comparative Study.

Fert. and Steril. 1963, 14, 402.

ROBEY M., HERVE R. et SERGENT P.

Analyse immuno-électrophorétique du mucus cervical. Recherche d'un test d'ovulation.

Gyn. Obst. 1965, 64, 347.

ROCK J.

In Control of Ovulation, ed. C.A. Villee, 1961, 222.

Pergamon Press, Oxford.

ROCK J., GARCIA C.R. et PINCUS G.

Synthetic progestins in the normal human menstrual cycle.

Recent Progr. Hormone Res. 1957, 13, 323.

ROCK J. et al.

Effects of certain 19-Norsteroids on the normal human menstrual cycle.

Science 1956, 124, 891.

RÜDEL H.W. et KINCL F.A.

The biology of anti-fertility steroids.

Acta Endocrin. 1966, Supplem. 105, 7.

TYLER E.T.

Brit. Med. J. 1964, 2, 843.

TYLER E.T., MATSNER E.M. et al.

Oral contraception by the sequential approach.

J.A.M.A. 1966, 197, 943.

TYLER E.T. et OLSON H.J.

J. Amer. Med. Ass. 1959, 169, 1843.

VAN GANSEWINCKEL A. et FERIN J.

Bull. Soc. Belge Gynécol. Obstet. 1958, 28, 442.

VOKAER R.

Cycle de Conférences et Travaux Pratiques d'Anatomie Pathologique Fonctionnelle appliquée à la Gynécologie, à l'Obstétrique et à l'étude de la Stérilité.

21-25 mars 1966 - Bruxelles (Résumé).

VOKAER R. et BAYOT D.

L'endomètre humain sous l'action des norstéroïdes.

Table ronde de l'Information Thérapeutique 2,N°6,1964.

VOKAER R. et FERIN J.

La 6-déhydro-rétro-progestérone.

Bull. Soc. Roy. Belge Gyn. Obst. 1961, 31, 431.

Vu, le Président de Thèse

Pr. F. LEPAGE

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris,

J. ROCHE